

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公告

⑫ 特許公報(B2)

昭62-1731

⑪ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公告 昭和62年(1987)1月14日

A 61 L 15/01

6779-4C

発明の数 9 (全6頁)

⑮ 発明の名称 被覆膜およびその製法

⑯ 特 願 昭58-27000

⑰ 公 開 昭59-155248

⑱ 出 願 昭58(1983)2月22日

⑲ 昭59(1984)9月4日

⑲ 発 明 者 青 柳 重 郎 東京都杉並区成田西1丁目16番45号
 ⑲ 発 明 者 岩 田 光 夫 東京都江戸川区南葛西3丁目16番1号1218
 ⑲ 発 明 者 渡 邊 照 子 東京都目黒区碑文谷5丁目27番13号
 ⑲ 発 明 者 高 橋 晃 藤沢市辻堂新町3丁目5番28号
 ⑲ 出 願 人 テルモ株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
 ⑲ 代 理 人 弁理士 西村 公佑
 審 査 官 近 藤 兼 敏

1

2

⑳ 特許請求の範囲

1 厚さ5~1000 μ m、透湿度0.1~200mg/cd・hrおよび吸水性0.1~150g/cdを有する不溶化ケラチン膜からなる被覆膜。

2 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を乾燥し、得られた膜をアルデヒド溶液に浸漬して厚さ5~1000 μ m、透湿度0.1~200mg/cd・hrおよび吸水性0.1~150g/cdを有する不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。

3 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液にアルデヒド溶液を加え、該混合液を乾燥して厚さ5~1000 μ m、透湿度0.1~200mg/cd・hrおよび吸水性0.1~150g/cdを有する不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。

4 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を乾燥し、得られた膜を水蒸気中で1.5~5倍に延伸保持して厚さ5~1000 μ m、透湿度0.1~200mg/cd・hrおよび吸水性0.1~150g/cdを有する不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。

5 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を乾燥し、得られた膜を脱酸素下で γ 線を照射するかまたは窒素雰囲気下で紫外線照射して厚さ5~1000 μ m、透湿度0.1~

200mg/cd・hrおよび吸水性0.1~150g/cdを有する不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。

6 可溶化ケラチンをカルボン酸に溶解し、該溶液を乾燥して厚さ5~1000 μ m、透湿度0.1~200mg/cd・hrおよび吸水性0.1~150g/cdを有する不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。

7 ケラチン分子の架橋部分を切断して得た可溶化ケラチンを再び架橋させて不溶化して厚さ5~1000 μ m、透湿度0.1~200mg/cd・hrおよび吸水性0.1~150g/cdを有する不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。

8 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を乾燥し、得られた膜を45℃以上の温水で処理して厚さ5~1000 μ m、透湿度0.1~200mg/cd・hrおよび吸水性0.1~150g/cdを有する不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。

9 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を加熱脱水して厚さ5~1000 μ m、透湿度0.1~200mg/cd・hrおよび吸水性0.1~150g/cdを有する不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。

発明の詳細な説明

I 発明の背景

技術分野

本発明は新規な被覆膜およびその製法に関するものである。

さらに詳しくは、本発明は特定の物理的性状を有する不溶化ケラチンからなる被覆膜およびその製法に関するものである。

皮膚が創傷、火傷などにより損傷を受けたときには、他の部位から自己の皮膚を採取してこれを移植して治療するのが理想的である。しかしながら採取できる部位、量には限りがあるので患部が大きいときには通常人工被覆膜が使用される。本発明の被覆膜はこのように損傷した皮膚の保護・治療に使用される。

先行技術

上記の目的のための被覆膜としては、従来、凍結乾燥豚皮、ナイロンシート、シリコン製ガーゼ、シリコンゴム膜、血漿を固めてつくった膜、フィブリン膜、油加工したガーゼ等が使用されていた。しかし、これらは患部とのなじみ、水蒸気透過性、細菌感染に対する防止能力などの点で種種の問題があつた。また最近では、コラーゲンを使用した被覆膜が提案されている（米国特許第4280954号）。コラーゲン製の被覆膜は生体適合性の点で優れた性質を有している。しかしながら、コラーゲンは膜の調製が容易でないという欠点を有する。即ち、コラーゲンは高濃度の水溶液をつくることができず、pH3付近でないと水に溶解しないので後で中和操作を必要とする。また高粘性のため取り扱いにくく、不溶化させる場合には、その架橋反応のコントロールも容易でない。また皮膚への密着性も良くないとともに高価である。

II 発明の目的

そこで本発明の目的は、水蒸気透過性（透湿性）、皮膚へのなじみや密着性、細菌感染に対する防止効果等が優れ、安価でかつ製膜が容易である被覆膜を提供することにある。

本発明によれば、下記の被覆膜およびその製法が提供される。

- (1) 厚さ5～1000 μ m、透湿度0.1～200mg/cm²・hrおよび吸水性0.1～150g/cm²を有する不溶化ケラチン膜からなる被覆膜。
- (2) 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を乾燥し、得られた膜を

アルデヒド溶液に浸漬して上記不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。

- (3) 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液にアルデヒド溶液を加え、該混合液を乾燥して上記不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。
- (4) 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を乾燥し、得られた膜を水蒸気中で1.5～5倍に延伸保持して上記不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。
- (5) 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を乾燥し、得られた膜を脱酸素下で γ 線を照射するかまたは、窒素雰囲気下で紫外線照射して上記ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。
- (6) 可溶化ケラチンをカルボン酸に溶解し、該溶液を乾燥して上記ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。
- (7) ケラチン分子の架橋部分を切断して得た可溶化ケラチンを再び架橋させて不溶化して上記不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。
- (8) 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を乾燥し、得られた膜を45℃以上の温水で処理して上記不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。
- (9) 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を加熱脱水して上記不溶化ケラチン膜を製造することを特徴とする被覆膜の製法。

III 発明の具体的説明

本発明の被覆膜は上述した如く、厚さ5～1000 μ m、透湿度0.1～200mg/cm²・hrおよび吸水性0.1～150g/cm²を有する不溶化ケラチン膜からなる。ケラチン膜の上記の厚さは、一定以上の強度と被覆効果を維持するために必要である。透湿度は創面の組織破壊を防止するために必要であり、密着単位面積の膜を通して単位時間に蒸発する水蒸気の量によつて表わされる吸水性は、浸出した余分の体液を吸収して除くために必要であり、膜の単位面積当りの吸水量で表わされる。

ケラチン膜が有すべき前記の物理的性状の数値は必ずしも臨界的ではないが、被覆膜としての機

能を果すためには上記の数値の範囲内にいることが必要であり、その範囲内でそれが使用される状況に応じて適宜選択される。例えば火傷の初期においては体液の浸出が盛んであるので吸水性および透湿性の大きい不溶化ケラチン膜を使用して、5水分、熱を蒸散させる。

本発明の不溶化ケラチンは、以下に示す種々の方法によつて製造することができる。

- (1) 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を皿に入れて乾燥し、得られた膜をグルタルアルデヒド溶液やホルムアルデヒド溶液等のアルデヒド溶液、特にグルタルアルデヒド溶液に浸漬して不溶化する。

可溶化ケラチンは、水に約10%まで溶解可能であるが、5%濃度に溶解し、皿に入れて乾燥するのが望ましい。生成した膜は25%程度のグルタルアルデヒド溶液に2時間以上浸漬した後水洗し、乾燥する。乾燥は風乾でもよいし凍結乾燥でもよい。

水としては簡便には蒸留水を使用できるが、さらに高濃度ケラチン溶液を作製したい場合、pHを酸性若しくはアルカリ性側に調整することによつて溶解性を上げることが出来る。例えばカルボキシメチル化可溶化ケラチンの場合pH1~2もしくはpH8~9で溶解性が大変高くなる。

- (2) 可溶化ケラチンの溶液にアルデヒド溶液、特にグルタルアルデヒド溶液を加え、該混合液を皿に入れて乾燥する。グルタルアルデヒドは約0.5%濃度となるように加えるのが望ましい。

- (3) 可溶化ケラチンの溶液を皿に入れて乾燥し、得られた膜を水蒸気中でゆつくりと1.5~5倍(好ましくは2.5~4倍)に延伸し、その状態に30分間以上、好ましくは3時間以上保持する。

- (4) 可溶化ケラチンの溶液を皿に入れて乾燥し、得られた膜を脱酸素下で4Mrad以上(好ましくは6~10Mrad)のγ線を照射するかまたは窒素雰囲気下で紫外線を照射する。

- (5) 可溶化ケラチン水溶液をカルボン酸、特にギ酸、トリハロ酢酸(例えばトリクロロ酢酸、トリブromo酢酸)またはジハロ酢酸(例えばジクロロ酢酸、ジブromo酢酸)に約5%の割合で溶解し、該溶液を皿に入れ乾燥する。他のカルボン酸も使用可能であるが、上記カルボン酸は溶

解度が高く、特に好ましい。

- (6) ケラチン分子の架橋部分を切断して得た可溶化ケラチンを再び架橋させて不溶化する。即ち、羊毛をトリ-n-ブチルフォスフィンによつて還元し、この羊毛にギ酸を加え、超音波処理する。遠心分離後上澄液を製膜することによつて被覆膜が得られる。又はO'Donellの方法に従い、羊毛を還元し、この可溶部をpH5に調整し、透析した後キャスト製膜することによつても得られる。

- (7) 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を乾燥し、得られた膜を45℃以上の温水で処理することによつて得られる。

- (8) 可溶化ケラチンを水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を加熱脱水することによつて得られる。加熱脱水処理は、45℃以上の温度で行うのが望ましい。

本発明の製法で出発原料として使用される可溶化ケラチンはそれ自体公知の方法、例えばオ・ドンネル(O'Donell)等の還元法(I.J.O'Donell et al Aust.J.Biol.Sci.第17巻、973頁、1964)に従つて調製される。即ち、羊毛を尿素液に加え、メルカプトエタノール次いでヨード酢酸で処理し、ろ過後透析し、遠心分離処理することによつて得られる。あるいは、羊毛を過ギ酸で処理する酸化法(S.Moore, Journal of Biological Chemistry, 第238巻、235頁、1963年)によつて可溶化することもできる。

本発明の不溶化ケラチン膜はゲル状膜であり、体液を吸収して皮膚に密着するので、細菌が侵入するような隙間をつくらず治癒に適した環境を提供する。さらに、生体への吸収度をコントロールすることが可能である。また、本発明の不溶化ケラチン膜はセラチアのような微小な細菌の透過も許さないのので傷を無菌の状態に保持することができ、細菌による2次感染を防止することができる。

次に実施例および試験例を示して本発明をさらに詳細に説明する。

実施例

(可溶化ケラチンの調製)

(その1)

羊毛(Wool Top) 1.7gに塩酸でpH7.4に調整し

た8M尿素液95mlを加え、この混合物にトリス(ヒドロキシメチル)アミノエタン0.02Mおよびエチレンジアミン四酢酸2ナトリウム(EDTA-2Na) 0.001Mを加え、窒素ガスに置換した後メルカプトエタノール1mlを加え、5N KOHでpH10.3に調整する。3~4時間攪拌し、ヨード酢酸2.68gを加え5N KOHでpH8.5に調整する。一夜攪拌した後ヌツツエを用いて濾過し、濾液約100~110mlを5日間透析する。血液透析器を使用する場合は約6時間透析及び濃縮する。透析残留物を10000rpmで1時間遠心分離し、上澄液を凍結乾燥すると可溶化ケラチン0.68g(収率40~60%)が得られる。

(その2)

ギ酸27mlに過酸化水素水3mlを冷却下で滴下し、次いで常温で2時間攪拌する。得られた過ギ酸溶液に羊毛1.0gを浸漬する。24時間遮光下で放置した後、ガラスフィルターG₃を用いて濾過する。残渣をpH11アンモニア液150mlに加え2時間攪拌する。アンモニアでpH10.3に調整し、24時間攪拌した後10000rpmで1時間遠心分離し、上澄液を凍結乾燥すると可溶化ケラチンが得られる(収率40~50%)。

被覆膜の製造

(a法)

可溶化ケラチンを蒸留水に溶解し、5%水溶液とする。これをテフロン皿に0.16ml/cm²になるように分注し風乾し、厚さ約50~60μmの可溶化ケラチン膜を得る。

かくして得られた膜を25%グルタルアルデヒド液に4時間浸漬する。十分に水洗して目的とする被覆膜を得る。

(b法)

5%可溶化ケラチン溶液に約0.5%となるようにグルタルアルデヒド溶液を加え、得られた溶液をテフロン皿に0.16ml/cm²になるように分注し、風乾する。

(c法)

a法と同様にして得られた可溶化ケラチン膜を水蒸気中でゆつくりと4倍に延伸し、その状態で3時間保持する。

(d法)

a法と同様にして得られた可溶化ケラチン膜に脱酸素下で6時間γ線を照射する。または窒素雰

囲気下で4Wの紫外線ランプを用い10cmの距離から片面3時間紫外線を照射する。

(e法)

可溶化ケラチンをギ酸に溶解し、5%ギ酸溶液とする。該溶液をテフロン皿に0.16ml/cm²になるように分注し風乾燥する。

(f法)

O'Donellの方法に従い、羊毛を還元し、この可溶部をpH5に調整し、透析した後キャスト製膜する。

(g法)

可溶化ケラチンを蒸留水に溶解し、該水溶液を皿に入れて風乾する。得られた膜を80℃の温水に15分間入れ、ひき上げた後、乾燥する。

(h法)

可溶化ケラチンを蒸留水に溶解する。これを皿に入れて温度80℃下で脱水・乾燥する。

上記(a法)乃至(h法)で得られた被覆膜の物理的性状を表1に示す。

表 1
被覆膜の物理的性状

製 法	厚 さ (μm)	透 湿 度 (mg/cm ² ・hr)	吸水性 (g/cm ²)
a 法	50~60	35~45	15~20
b 法	50~60	35~45	15~20
c 法	15~30	25~35	10~15
d 法	50~60	35~45	90~100
e 法	40~50	20~30	3~4
f 法	60~80	25~35	5~10
g 法	15~30	25~35	10~15
h 法	50~60	25~35	5~10

測定法

透湿度

カップ法(JIS Z1504)に基き、試験を行った。但し、水が常に膜に接しているように、ちょうど膜に接する厚みを有するスポンジを器に入れ、蒸留水を分注する。又、放置条件は温度37℃、湿度45%で行った。

吸水性

蒸留水中に24時間以上放置した膜を取り出し、

表面の水分を除いた後、温度37℃、湿度45%に恒量になるまで放置し、放置前後の重量差を表面積で割る。

被覆膜の生体適合性試験

試験方法

メスのモルモット（約200g）の背部皮下に皮膚ポケットを作る。1cm×1cmの試料を埋植した後、かすがいて皮膚を合わせる。

一定期間経過後、モルモットの皮膚を切断剥離し、試料の状態を観察する。結果を表2に示す。

表 2

製 法	時 間	1) 吸収度	2) 異物反応	3) 肉芽形成
a法、b法、f法	1週目	2	—	2
	2 〃	2	—	3
	4 〃	2	—	2
c法、g法	1週目	2	—	1
	2 〃	3	—	1
	4 〃	5	—	1
d法	5日目	2	—	2
	11 〃	3	—	1
	2週目	5	—	1
e法、h法	1週目	2	—	1
	2 〃	4	—	1
	4 〃	5	—	1
対 照 (凍結乾燥豚皮)	1週目	2	—	4
	2 〃	3	—	3
	4 〃	4	—	2

1) 吸収度

1. 試料に変化なし
2. 強度が少し落ちているが形状変化なし
3. $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{2}$ 吸収されている。または完全に弱化している。
4. わずかに残存。
5. 試料が全く残っていない。

2) 異物反応

- 全く反応なし
- ± 軽微な異物反応

+ 激しい異物反応

3) 肉芽形成

1. 全くなし
2. わずかに肉芽形成
3. 試料全面にわたり肉芽形成
4. 試料全面にわたり厚い肉芽形成

表2から、本発明の被覆膜は、皮下に埋植した場合、対照と同様に異物反応を全く示さないことが明らかである。生体内への吸収度は製法によっても異なるが対照と同等またはそれ以上である。尚、「吸収」とは、数週間以上、生体内に埋没あるいは傷口等に密着維持された時、膜として機能しなくなることを意味する。例えば強度が極度に低下したり一部融解したりする事をいう。肉芽形成は、異物が埋植されたときに生体が示す反応の一つであり、埋植後盛んに形成され、異物が同化吸収されるとともに消失する。肉芽が残存すると、傷跡が残ることになるので、できるだけ消失するのが望ましいが、表2は、本発明の被覆膜はこの点からも優れていることを示している。尚、表に示さない範囲外の厚さ5～1000μm、透湿度0.1～200mg/cm²・hr、吸水性0.1～150g/cm²についても同様な結果が得られた。

25 細菌透過性試験

- 寒天 15.0g
- 塩化ナトリウム 5.0g
- 大豆粉末のパパイン分解物 5.0g
- カゼインのパンクレアチン分解 15.0g

上記の成分からなるTSA培地の上に前記(a)法乃至(h)法で調製した膜をのせ、10⁸個/mlのセラチアマルセツセンス（*Serratia marcescens*）懸濁液を1ml分注した。3時間後、菌液を膜ごと取り去り、培地を31℃で培養した。

24時間後、菌の生育を観察した結果、いずれの膜を使用した場合も菌の生育は全くみられなかった。

IV 発明の効果

本発明によれば第1に、生体の異物反応がなく皮膚へのなじみや密着性の優れた被覆膜が提供される。本発明で使用するケラチン膜はその調製方法により生体に同化吸収させることが出来、一方、傷口に対する密着性に優れ、細菌が侵入する

隙間を生じない。また、生体へ吸収された場合、剥がす必要がなく、剥がす場合でも軟化しているので容易に剥がすことができる。また、ガーゼのように、形成された肉芽中に入り込んだりしないので、傷をいためることなく剥がすことができる。

本発明によれば第2に、厚さ、透湿性、吸水性が適度な被覆膜が提供される。これらの物理的性状は、傷の状態、部位等により、本発明の範囲内で適宜合目的的に選択される。例えば、火傷の初期段階では体液の分泌が盛んであるので吸水性、透湿性の高い被覆膜が選択される。また、傷が乾いた段階では保水性の高いものが選択され、これに溶状の薬剤を含浸させて治療効果を促進させることができる。この場合も適度の透湿性をもたせることにより創面の組織破壊を防止することがで

きる。

また、本発明の被覆膜は、細菌の透過を許さないもので、傷を無菌状態に保持することができ、治療上極めて有用である。

本発明によれば第3に、上記被覆膜の有利な製造法が提供される。本発明の製法は、いずれも操作が簡単であり、実施が容易である。また、適当な製造法を選択することにより、或いは、1つの製造法においても、ケラチン不溶化の条件を適当に選択することにより、厚さ、透湿性、吸水性の異なつた被覆膜を製造することができる。

さらに調整方法によつては10数週間に亘り全く吸収されない膜を作ることにもできる。この種の膜は長期に亘り傷の保護を必要とする場合大変有効で、膜の貼り換え等を要しない為、患者に苦痛を与えない。